

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

N°

THÈSE

916

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

LEGRAND Michel

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 7 Décembre 1936, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

**L'INTOXICATION PAR L'OXYGÈNE.
ASPECT ULTRA-STRUCTURAL DES LÉSIONS PULMONAIRES**

Président Mr. G. BROUET, Professeur.

DUPUYTREN-COPY
9, Rue Dupuytren
Paris (6°)
1969

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

N°

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

LEGRAND Michel

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 7 Décembre 1936, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

L'INTOXICATION PAR L'OXYGÈNE. ASPECT ULTRA-STRUCTURAL DES LÉSIONS PULMONAIRES.

Président Mr. G. BROUET, Professeur.

DUPUYTREN-COPY
9, Rue Dupuytren
Paris (6°)
1969

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

1900

THÈSE

DOCTORAT DE MÉDECINE

Présentée par

LEONARD MULLER

Docteur en Médecine

Paris

Thèse présentée à la Faculté de Médecine de Paris



L'INTOXICATION PAR L'HYDRE

ASPECT ULTRA-STROTHÉRAL DES LÉSIONS PULMONAIRES

Présentée et soutenue publiquement le 10 Mars 1900

BOUYTIER-CHOU
2 rue de la Harpe
Paris
1900

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), BENARD (H.), BERNARD (E.),
BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.),
CHAILLEY-BERT (P.), CHEYMOL (J.), COSTE (F.), DEBRE
(R.), DECHAUME (M.), GALLIARD (H.), GAUDARD D'ALLAIN-
NES (F. de), GENNES (L. de), GIROUD (A.), HAZARD (R.),
HEUYER (G.), LACOMME (M.), LAMY (M.), LAROCHE (G.),
LELONG (M.), LEVY (Mlle J.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN
(C.), MADURO (R.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD
(R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLERY-
RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU
(J.), RENARD (G.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON
(L.), TURPIN (R.), VERNE (J.).

DOYEN Georges BROUET

1er ASSESSEUR.....Daniel BARGETON

2^{me} ASSESSEUR..... Jean GOSSET

PROFESSEURS :

A. - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

MM.

Anatomie.....	DELMAS (A.)
-	HUARD (P.)
- à titre personnel	CABROL (Ch.)
- -	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques.....	DELARUE (J.)
- à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
- -	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
- -	DESGREZ (P.)
- -	POLONOVSKI (J.)
Chimie pathologique.....	SCHAPIRA (G.)
- à titre personnel	CARTIER (P.)
- -	DREYFUS (J.-Cl.)

MM.

Biologie médicale, à titre personnel	BOURLIERE (F.)
- - - - -	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
- - - - -	DJOURNO (A.)
- - - - -	DOGNON (A.)
- à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
- - - - -	GOUGEROT (L.)
- - - - -	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale	MATHE (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
- - - - -	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
- à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P.)
- à titre personnel	BARBIER (P.)
Parasitologie	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
- à titre personnel	LOEPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
- - - - -	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
- - - - -	MALMEJAC (J.)
- - - - -	PARROT (J.)
- à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B. - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1^o - MÉDECINE

Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie médicale	BUGE (A.)
- - - - -	BRICAIRE (H.)

MM.

Pathologie médicale	CORNET (A.)
- - - - -	HOUSSET (E.)
- - - - -	LAROCHE (Cl.)
- à titre personnel	AZERAD (E.)
- - - - -	BOUR (H.)
- - - - -	BROCARD (H.)
- - - - -	CAROLI (J.)
- - - - -	FACQUET (J.)
- - - - -	LAMBLING (A.)
- - - - -	LAUNAY (Cl.)
- - - - -	PAYET (M.)
- - - - -	PERRAULT (M.)
- - - - -	SIGUIER (F.)
- - - - -	WORMS (R.)
- - - - -	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie & Thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	MARCHE (J.)

CHAIRES de CLINIQUES :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENEGRE (J.)
- - - (Broussais)	SOULIE (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
- à titre personnel	BASTIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
- à titre personnel (neuro- psychiatrie)	PICHOT (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
- à titre personnel	LHERMITTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infan- tile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)

MM.

Clinique des maladies du sang	
à titre personnel (hématol.)	ANDRÉ (R.)
-	BOUSSER (J.)
-	DREYFUS (B.)
(Bicêtre	DEPARIS (M.)
(Broussais	MILLIEZ (P.)
(Cochin	PEQUIGNOT (H.)
(Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
Cliniques médicales (Pitié	DREYFUS (G.)
(Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
(	CONTE (M.)
(	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale propédeutique	
(Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique thérapeutique médicale	
(Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique et séméiologie médicales	
(Antoine-Chantin)	DOMART (A.)
Séméiologie médicale (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
- (Pitié)	RAMBERT (P.)
- (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Clinique d'Hydrologie et de Climato-	
logie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
- à titre personnel	GIBERTON (A.)
Clinique médico-sociale du diabète	
sucré et des maladies métaboliques	
(Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
- à titre personnel	RICHET (G.)
-	CROSNIER (J.)
Clinique de génétique médicale	
(Enfants-Malades)	ROYER (P.)
Clinique des maladies des enfants	
(Enfants-Malades)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique médicale infantile et de	
pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BRISAUD (H.)
- à titre personnel	LESOBRE (R.)
Clinique de pédiatrie et de puéricul-	
ture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Hygiène et clinique de la première	
enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
- à titre personnel	POLONOVSKI (Cl.)

MM.

Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)
- - (Saint-Louis)	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
- - (Foch)	PADOVANI (P.)
- - (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopé- dique (Raymond-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
- à titre personnel	CHIGOT (P.-L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laënnec)	MATHEY (J.)
- à titre personnel	GAUDARD D'ALLAINES (Cl.de)
Clinique chirurgicale et gynécologi- que (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudelocque)	LEPAGE (F.)
- - (Saint-Antoine)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologi- que (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
- à titre personnel	LEBEAU (J.)
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BREGEAT (P.)
- - (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	CERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
- - (Necker)	COUVELAIRE (R.)

C. - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

Anatomie	GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Bactériologie	LE MINOR (L.)

MM.

Clinique de pneumo-phtisiologie	
(Laënnec)	BROUET (G.)
- à titre personnel	KREIS (B.)
- - -	MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice	GROSSIORD (A.)
Electroradiologie	LEDOUX-LEBARD (M.)
-	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
- à titre personnel	FISCHGOLD (H.)
- - -	TUBIANA (M.)
- - -	CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale	
et sociale (Cochin)	DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SEZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)

2°- CHIRURGIE

Anesthésiologie	VOURE'H (G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
- - -	KUSS (R.)
- - -	N...
- à titre personnel	RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A.)

CHAIRES de CLINIQUES :

Clinique carcinologique	DENOIX (P.)
(Gustave-Roussy)	
Clinique carcinologique chirurgicale	
(Necker)	REDON (H.)
- à titre personnel	BREHANT (J.)
(Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
(-	BAUMANN (J.)
(Cochin	LEGER (L.)
(Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
(Saint-Antoine	GOSSET (J.)
(Salpêtrière	SICARD (A.)
(Tenon	OLIVIER (Cl.)

Cliniques
chirurgicales

MM.

	(CARTIER (P.)
Biochimie médicale	(GONNARD (P.)
	(NORDMANN (J.)
Chirurgie.....	CERBONNET (G.)
	(BESSIS (M.)
Hématologie	(BILSKI-PASQUIER (G.)
	(BLANCHER (G.)
Hygiène	(CORRE-HURST (Mme L.)
	(CECCAL (P.)
Médecine légale	(HADENGUE (A.)
	(FOURNIER (E.)
Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
	(COURSAGET (J.)
Physique médicale	(GREMY (F.)
	(PELLERIN (P.)
	(DURAND (J.)
Physiologie	(GIRARD (Fr.)
	(HUGELIN (A.)
Stomatologie.....	CHAPUT (Mme A.)
Pharmacologie	SCHMITT (H.)

D. - PROFESSEURS DÉTACHÉS
DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

MM.

Pathologie chirurgicale.....	RUDLER (J.) Pr. s. ch.
------------------------------	------------------------

E. - PROFESSEURS ASSOCIÉS

MM.

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiolo- gie	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté..... M. LENA (J.)

Conseiller administratif..... Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la)
Bibliothèque,)
Conservateur du Musée).... M. le Docteur HAHN (A.)
d'Histoire de la Médecine)

Conservateurs) Mme FORGET (F.),
) Mlles DUMAITRE (P.),
) LAURENT (H.),
) LE NOIR (G.)

Bibliothécaires(Mme CONTET (J.),
 (Mlles DUROZOY (M.-F.),
 (ROBERGE (D.),
 (LE QUANG LINH (G.),
 (REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur G. BROUET

Qui a bien voulu m'accueillir
dans son Service

et m'a fait le très grand
honneur d'accepter la prési-
dence de cette thèse.

Au Professeur Agrégé R. PARIENTE

Pour son amical soutien.

A tous mes Maîtres dans les Hôpitaux de Paris

A MA FAMILLE

INTRODUCTION

L'intoxication par l'oxygène est à l'ordre du jour, comme en témoignent les nombreux travaux contemporains sur ce problème. L'utilisation thérapeutique de l'oxygène hyperbare, que ce soit à des pressions de l'ordre de plusieurs atmosphères ou que ce soit à la pression atmosphérique, a permis d'en connaître les méfaits.

Si de nombreux travaux physiologiques et histologiques ont porté sur ce problème, très peu d'auteurs ont, jusqu'à présent, utilisé la microscopie électronique. Les modifications ultra-structurales des différents organes, et plus particulièrement du poumon, sont peu connues ; c'est la raison pour laquelle nous avons choisi d'utiliser cette technique. Elle seule permet de préciser les lésions initiales les plus discrètes de l'intoxication oxygénée.

L'animal d'expérience utilisé est le rat, soumis à l'oxygène pur à la pression atmosphérique (1 ATA).

Les expériences pratiquées ont pour but :

- de préciser les modifications ultra-structurales pulmonaires ;
- de connaître les lésions initiales ;
- de préciser la durée d'exposition ininterrompue nécessaire pour obtenir ces lésions ;
- de juger de la pression partielle d'oxy-

gène toxique pour une pression absolue de 1 atmosphère ;

- et enfin de connaître, d'une part les possibilités de récupération du parenchyme pulmonaire une fois l'animal soustrait à l'oxygène, et d'autre part sa possibilité de résister à une intoxication discontinue, voire ses capacités d'accoutumance.

RAPPEL HISTORIQUE

C'est LAVOISIER (1785) qui, le premier, a reconnu les effets nocifs de l'oxygène. Ayant exposé des animaux à l'oxygène pur, il constatait que : "Leurs chairs, à l'inspection, étaient fort rouges ; le coeur était livide, gorgé de sang, surtout le ventricule et l'oreillette droits ; le poumon était très flasque, mais très rouge, même au dehors, et très gorgé de sang."

A la fin du XIX^{me} siècle, en 1877, Paul BERT publie son livre sur la pression barométrique. Il y montrait qu'une pression d'oxygène correspondant à plusieurs atmosphères entraîne la mort de l'animal d'expérience, après de violentes crises convulsives. Cette mort était d'autant plus rapide que la pression était plus grande. Paul BERT montrait aussi que l'effet était le même avec 4 atmosphères d'oxygène pur (4 ATA) qu'avec 20 atmosphères d'air ordinaire. Sa conclusion était que c'est la pression partielle d'oxygène qui est toxique, et non la pression absolue du mélange respiré. Cet effet convulsivant est depuis dénommé l'effet Paul-Bert.

Quelques années plus tard (1899), Lorrain SMITH a étudié les effets biologiques de l'oxygène à des pressions moins élevées que celles utilisées par Paul BERT. De cette façon, il a mis en évidence une autre forme d'effet toxique sur les animaux d'expérience : une pression de 0,7 à 0,8 atmosphère d'oxygène entraînait leur mort en 2 à 4 jours selon les espèces. Il constatait d'importantes modifications pulmonaires de type congestif et une hyperhé-

mie des autres organes. Cet effet toxique se manifestait d'autant plus vite que la pression partielle d'oxygène était plus importante. A 0,4 atmosphère, aucune lésion n'apparaissait même après une exposition prolongée.

Depuis lors, de nombreux auteurs ont multiplié les études sur l'animal soumis à l'oxygène, et cherché à en préciser les lésions histologiques. Nous ne citerons que les principaux :

- En 1912, DAVID décrit l'hyperhémie des poumons de lapin après 1 heure d'oxygène pur à 1 ATA. Il signale l'apparition de lésions inflammatoires, d'oedèmes et d'atélectasies après un temps d'exposition plus prolongé.

- En 1912, ADAMS décrit l'exsudat alvéolaire et la desquamation de l'épithélium alvéolaire.

- Plus tard, ACHARD et BINET signalent l'oedème pleural et l'infiltration fibrino-leucocytaire de l'interstitium pulmonaire.

- En 1940, CLAMANN et, en 1941, LIEBEGOTT notent la similitude entre l'exsudat alvéolaire de l'intoxication par l'oxygène, et celui de la maladie des membranes hyalines.

Jusqu'à cette époque, les auteurs se sont attachés à préciser les lésions histologiques et la tolérance des animaux à des pressions voisines de 1 ATA.

Par ailleurs, quelques études ont porté, dès cette époque, sur le temps de latence et les lésions initiales (BEHNKE, 1935 ; BINET et coll., 1935-39 ; CLAMANN et coll., 1939-40).

Dans les années qui ont suivi, des auteurs ont fait le point des connaissances et tenté une approche physio-pathologique du problème : STADIE (1944), RIGGS et HAUGAARD (1945), BEAN (1945-1950).

Depuis 1950, l'application de l'oxygène hyperbare à des pressions partielles de 1 ATA et au-delà

s'est étendue, tant en thérapeutique qu'en technologie ou dans le domaine aéro-spatial. La recherche expérimentale animale ou humaine a permis de préciser les manifestations cliniques, en fonction de la pression utilisée, les lésions histologiques, en particulier pulmonaires, les modifications fonctionnelles respiratoires. Par ailleurs, les études physio-pathologiques ont porté sur les mécanismes pulmonaires, neurologiques et endocriniens de l'intoxication à l'oxygène, ainsi que sur les facteurs aggravants ou protecteurs.

LES ÉTUDES EXPÉRIMENTALES

I- ACTION DE L'OXYGÈNE SUR LES CHAMPIGNONS, LES BACTÉRIES ET LES CULTURES DE TISSU.

L'exposition à 10 ATA d'oxygène pur d'une culture d'*Aspergillus Niger* arrête la croissance du champignon. Celle-ci peut reprendre si l'exposition dure 18 jours. La croissance, immédiatement arrêtée, reprend après un nombre de jours proportionnel au nombre de jours d'exposition à l'oxygène. Après 28 jours d'exposition à 10 ATA, elle est définitivement arrêtée (16).

Chez les bactéries, la croissance est arrêtée dès l'exposition à l'oxygène et reprend rapidement après son arrêt. Une culture de bacilles subtils à l'étuve à 25° sous 5 ATA d'oxygène pendant 5 jours arrête de croître. Il est vrai que ce bacille forme une spore pour résister aux hautes pressions. La multiplication d'*Escherichia Coli* est arrêtée aussi longtemps que dure l'exposition à l'oxygène, et reprend après son arrêt, bien que la bactérie ne fasse pas de spore.

Des cultures de tissu de souris (tissu pulmonaire et hépatique), soumises à 1 ATA, puis à 2 ATA (38), subissent des modifications : en 24 heures, l'activité mitotique disparaît, certaines cellules ont des noyaux pycnotiques ; après 48 heures, beaucoup de cellules sont lysées ; après 72 heures, toutes les cellules sont détruites.

La sensibilité à l'oxygène varie selon les

tissus. Les plus sensibles sont les cellules alvéolaires du poumon. A temps et pression égales, des cellules d'adénome pulmonaire sont moins sensibles à l'oxygène que le tissu pulmonaire normal. Les cultures de tissu semblent sensibles à la pression partielle d'oxygène et à elle seule.

II- LES MANIFESTATIONS TOXIQUES CHEZ L'ANIMAL ET CHEZ L'HOMME

= Les lésions neurologiques (Effet Paul-Bert).

Chez l'animal

Il convient de distinguer deux ordres de manifestations : les crises convulsives, et les paralysies périphériques.

Les crises convulsives représentent l'"effet aigu" de Paul-Bert. Elles ne se produisent que chez l'animal soumis à l'oxygène à plusieurs atmosphères absolues. Leur apparition est précoce. Ce sont des crises généralisées, de courte durée, 30 secondes à 2 minutes, parfois précédées de secousses musculaires isolées, et suivies d'un intervalle libre de 1 à 5 minutes avant la crise suivante. La perte de conscience est complète entre les crises.

L'électro-encéphalogramme enregistré chez le rat (41) a montré une augmentation de l'activité cérébrale lorsque la pression d'oxygène augmente. Au moment des crises convulsives, apparaissent des séries d'ondes en pointe, puis l'activité cérébrale décline et disparaît totalement quelques minutes avant l'arrêt respiratoire (1' à 5' selon les animaux).

Lorsque l'exposition est de courte durée, les convulsions surviennent à la décompression ou au retour à l'air.

L'apparition de ces crises convulsives dépend de la pression partielle d'oxygène, qui doit être au moins égale ou supérieure à 2 ATA. La durée d'exposition nécessaire varie selon les animaux, de même que le délai de survie :

- Chez le Cobaye (1), les crises surviennent en 1 à 2 heures à 3 ATA.

- Le Lapin à 3 ATA (36) convulse en 15 à 18 heures, et meurt en 32 à 36 heures. L'effet est réversible jusqu'à une durée de 20 à 25 heures. A 12 ATA, le lapin convulse en 2 à 4 minutes et meurt en 15 à 20 minutes.

- La Souris (32b, 52) convulse en 30 minutes à 3 ATA.

- Le Chat, en 2 à 3 heures à 4 ATA.

- Le Rat (4, 8, 11), à 5,3 ATA, convulse en 22 minutes et meurt en 4 à 8 heures.

L'animal préalablement anesthésié ne convulse pas (47, 48), mais, au réveil, et en atmosphère normobare, on constate l'existence de paralysies des quatre membres : c'est "l'effet chronique" de Paul-Bert. Ces paralysies peuvent apparaître même à des pressions inférieures à 2 ATA. Elles sont liées au temps d'exposition. En dessous de 2 ATA, les convulsions ne se produisent pas, si bien que ces paralysies ne leur sont pas obligatoirement associées. Cependant, les paralysies sont plus fréquentes si la décompression est brutale ou rapide, alors que les convulsions se voient surtout si la décompression est lente (48).

Le plus fréquemment, ces paralysies atteignent le train arrière (Rat, Chien, Lapin) ; elles sont hypotoniques ou hypertoniques. Elles s'accompagnent soit de torpeur, soit d'hyperexcitabilité, et de troubles de l'équilibre. Elles régressent en 1 à 6 heures selon les animaux. Toutefois, si les expositions à l'oxygène sont répétées, la régression est plus lente, ou même les paralysies restent chroniques.

Chez l'homme

Il existe quelques différences par rapport aux animaux d'expérience : les accidents neurologiques dus à l'effet aigu surviennent au-delà de 3 ATA d'oxygène. La pression et la durée d'exposition jouent un rôle, mais la vitesse de décompression n'intervient pas (10). De même que chez l'animal, les crises convulsives simulent des crises d'épilepsie généralisée, elles sont annoncées par une pâleur, une mydriase, une accélération du pouls et une baisse du champ visuel (12). L'incontinence est habituelle en cours de crise. Une période post-critique avec confusion, céphalées, nausées et vomissements dure jusqu'à 7 heures.

L'amnésie est totale. Le temps de latence entre le début de l'exposition à l'hyperoxie et les premières manifestations est variable selon la pression d'oxygène, mais aussi selon les sujets ; il semble que l'homme soit d'autant moins sensible qu'il est plus jeune.

Pour 4 ATA d'oxygène, le temps de latence est d'environ 43 minutes (12). A 3,7 ATA, ce délai est de 30 à 90 minutes. A 3,4 ATA, 80 % des sujets font des crises convulsives en moins de 2 heures ; à 3 ATA, 25 % seulement convulsent et le délai peut atteindre 5 heures (32 b).

Il n'a pas été possible, chez l'homme, d'obtenir une élévation du seuil convulsif chez un même individu, après avoir effectué plusieurs expositions à l'hyperoxie entrecoupées de retour à la normale. Autrement dit, l'homme ne s'accoutume pas (3, 11).

En dessous de 3 ATA, les convulsions sont très rares, mais les neuropathies périphériques plus fréquentes. Celles-ci sont cependant très discrètes aux membres, et rapidement régressives. Leur discrétion ne les a fait remarquer que par comparaison aux effets semblables chez l'animal. Il n'a pas été signalé, chez l'homme, de paralysies périphériques importantes ou durables.

= Les lésions oculaires.

Chez l'homme adulte, aucune altération définitive n'a été signalée. Cependant, des troubles de la vision des couleurs, des impressions de halo, des variations de luminosité et des hallucinations ont été notées à des pressions supérieures à 1 ATA (32 b, 24). A moins de 1 ATA, on ne signale qu'une irritation conjonctivale transitoire.

Chez le prématuré, par contre, l'administration d'oxygène à une pression supérieure à 0,40 ATA peut entraîner, lors du retour à la pression normale, une fibrose rétinienne, attribuée à une vasoconstriction des vaisseaux de la rétine. La cécité est, dans ce cas, définitive (22, 54).

= Les manifestations respiratoires.
(Effet Lorrain-Smith)

Les complications respiratoires de l'hyperoxie recouvrent deux ordres de faits : un effet aigu, entraînant la mort, et un effet chronique : la fibrose. Le seuil d'apparition de ces manifestations est variable selon les espèces et selon la pression partielle d'oxygène inhalé.

Chez l'animal

L'effet aigu est observable autour de 1 ATA et au-delà. Les premières manifestations sont une augmentation de la fréquence et de l'amplitude respiratoire, puis la dyspnée est permanente. L'apparition d'une mousse sanglante témoigne de l'oedème pulmonaire. Puis, surviennent des signes d'insuffisance ventriculaire droite, et l'arrêt respiratoire qui précède de 2 à 5 minutes l'arrêt cardiaque. A l'autopsie, les poumons sont augmentés de poids, congestifs et oedématisés. Il existe des zones atélectasiées et des épanchements pleuraux séreux ou hémorragiques bilatéraux.

Pour une pression de 1 ATA, les signes respiratoires apparaissent chez le Lapin en 40 heures (36), chez le Cobaye en 60 à 75 heures, et la mort en 4 à 6 jours (1). Pour la Souris, le délai est de 55 à 65 heures, et la mort en 140 à 150 heures (56). Chez le Rat (26, 33, 47; 50), les lésions sont visibles à 72 heures, la mort survient en 4 à 6 jours.

Pour des pressions moins élevées, les délais sont plus longs : 50 à 60 heures chez le Lapin à 0,80 ATA (36) et 7 jours chez le Chien, dans les mêmes conditions.

A 197 mm Hg d'oxygène pur, dans un lot de souris, surviennent quelques morts par atélectasie ; mais la plupart des animaux survivent sans lésions et des petits naissent (51). Ceci souligne la variabilité du seuil toxique selon les animaux d'une même espèce.

A 197 mm Hg, le rat présente une dyspnée régressive et une chute modérée de l'hématocrite (26, 50).

A 600 mm Hg, tous les rats exposés survivent ; mais entre 600 et 700 mm Hg, 50 % des animaux meurent en 4 jours (50). C'est à ces pressions que se constate l'effet chronique : les rats survivants, sacrifiés après 20 jours d'exposition à 680 mm Hg, présentent des lésions histologiques de fibrose pulmonaire (50).

Chez l'homme

Une pression d'oxygène de 1 ATA entraîne, après 40 à 45 heures, une gêne respiratoire et des douleurs thoraciques avec toux, expectoration et température. La radiographie met en évidence des opacités non systématisées des bases. Les signes d'infection broncho-pulmonaire et la symptomatologie fonctionnelle persistent après la fin de l'exposition (24, 28, 32 b). Ces phénomènes sont indépendants de l'accélération (24) ou de la rapidité de la décompression.

A des pressions supérieures à 1 ATA, les signes pulmonaires sont plus intenses et plus rapides à apparaître. Ils peuvent entraîner la mort (28, 32 b).

A moins de 1 ATA, les manifestations sont encore notables. Sous oxygène pur à 418 mm Hg pendant 160 heures apparaissent des signes respiratoires : douleurs, toux et expectoration. Des opacités des bases sont visibles à la radiographie (51). A 174 mm Hg d'oxygène pur, apparaissent encore une irritation nasale et pharyngée et une accélération de la fréquence respiratoire.

L'hyperoxie prolongée serait responsable d'altérations anatomiques : un important lot de malades décédés sous oxygénothérapie a été vérifié (58, 32 b). Après un temps aussi court que 48 heures d'oxygénothérapie par les moyens habituels (sonde nasale, masque, tente), ont été constatées des altérations pulmonaires faites de congestion du parenchyme et de prolifération capillaire (58).

Après une oxygénothérapie continue de deux semaines environ, des lésions de fibrose diffuse ont été constatées. La concentration alvéolaire d'oxygène obtenue par cathéter nasal paraît suffisante pour provoquer ces altérations. De telles lésions alvéolo-capillaires entraînent une oxygénéodépendance qui paraît réversible au moins jusqu'à la survenue de la fibrose, mais le délai d'apparition des lésions irréversibles ne peut être déterminé.

ÉTUDES ANATOMO-PATHOLOGIQUES DES LÉSIONS PULMONAIRES

(1 - 10 - 21 - 39 - 40 - 47 - 50 - 58)

Aspects macroscopiques

Chez des animaux sacrifiés au cours d'une exposition à l'oxygène ou autopsiés juste après la mort, on observe : une congestion généralisée des viscères. A l'ouverture du thorax, il existe dans 75 % des cas un épanchement pleural. Dans certains cas, le liquide est clair, citrin et coagule spontanément ; ailleurs, il est hémorragique.

Le poumon est lourd et peut peser jusqu'à deux fois son poids normal. Il a un aspect oedémateux et sa surface est parsemée de plaques hémorragiques, surtout aux bases. Il existe souvent des atélectasies lobaires ou segmentaires, de préférence postérieures.

Le médiastin, ainsi que les régions hilaires et péricardonculaires sont distendus par un oedème gélatineux.

Le ventricule droit est dilaté, de même que les artères pulmonaires.

Les autres viscères sont congestifs, notamment le foie, la rate et les glandes surrénales.

Au microscope optique

Les lésions observées chez l'animal soumis à 1 ATA correspondent à "l'effet aigu". Elles appa-

raissent entre la 24e et la 48e heure. C'est l'oedème qui prédomine.

- Au niveau des conduits aériens, on observe :

Des atélectasies, un exsudat alvéolaire prédominant en zones sous-pleurales ; il est fait d'une accumulation d'éléments figurés du sang : polynucléaires et hématies, mais aussi macrophages, cellules alvéolaires, et fibrine.

En certains endroits, l'alvéole est tapissée d'une couche irrégulière, pseudo-membraneuse, P.A.S. positive, rappelant celle que l'on trouve dans la maladie des membranes hyalines.

- Au niveau du lit vasculaire, on observe : une hyperhémie, avec accumulation de cellules sanguines dans les capillaires. Ceux-ci sont distendus, hypertrophiques et leur endothélium est épaissi.

- Au niveau des artérioles pulmonaires, la couche musculuse se colore au P.A.S., ce qui dénote une altération de la substance fondamentale.

- La plèvre viscérale est épaissie et desquamée, couverte d'un enduit fibrineux.

- Le tissu pulmonaire est déformé par un oedème péri-bronchique et péri-vasculaire qui décolle l'adventice des vaisseaux.

L'oedème gonfle les cloisons interlobulaires et intersegmentaires.

L'accumulation de cellules et de liquides dans l'interstitium entraîne un épaississement de la cloison alvéolo-capillaire.

L'épithélium est en partie décollé de la basale et, par endroit, certains cloisons sont étirées et les capillaires effilés et étroits.

o
o o

Chez l'animal exposé pendant 10 à 20 jours à des pressions moins élevées (environ 600 mm Hg), les

lésions correspondent à "l'effet chronique". Elles sont plus mal connues.

- Macroscopiquement, le poumon paraît normal. Parfois, existe un épanchement pleural peu volumineux.

- Au microscope, on ne constate que de très rares lésions congestives et une discrète prolifération capillaire. La lésion dominante est l'apparition d'une sclérose collagène interstitielle où se distinguent quelques cellules du type hystiocyte ou fibroblaste. L'ensemble de la cloison alvéolo-capillaire se trouve, de ce fait, épaissi par endroits. Cette sclérose prédomine aux zones sous-pleurales. Les foyers d'alvéolite sont rares.

Pour des pressions inférieures à 600 mm Hg d'oxygène, on n'observe que quelques rares foyers d'alvéolite oedémateuse ou hémorragique.

Chez l'homme, les observations proviennent de la pathologie (28, 32 b, 58).

Macroscopiquement, on observe un épanchement pleural séreux ou séro-hémorragique, souvent bilatéral. Le poumon est anormalement dense, et tombe au fond d'un récipient d'eau. Il est de consistance ferme, sa surface est rougeâtre ou violacée. Une sérosité mousseuse coule à la surface de la tranche de section.

Au microscope optique, l'aspect est variable d'un segment à l'autre et même à l'intérieur d'un même segment.

Dans certaines zones, existe une alvéolite oedémateuse et macrophagique. Les cloisons inter-alvéolaires sont épaissies, et il existe une véritable prolifération cellulaire. Les capillaires sont turgescents. Dans l'alvéole, on observe un exsudat fait d'éléments sanguins et de macrophages

réalisant un aspect de membrane hyaline.

Dans d'autres zones, prédominent des lésions de fibrose interstitielle : de nombreux fibroblastes sont présents dans les cloisons interalvéolaires qui sont envahies de nombreux faisceaux de fibres collagènes. La structure alvéolaire préexistante semble mutilée. La fibrose est nette aussi au niveau des cloisons interlobulaires et des axes broncho-artériels. Il n'existe pas, dans ces zones, d'œdème péri-artériel ni péribronchique. L'allure d'ensemble de ces lésions est celui d'une fibrose interstitielle de constitution rapide.

ÉTUDES PHYSIOLOGIQUES DE LA FONCTION PULMONAIRE

= Chez le Chien soumis à 1 ATA, on observe une diminution de la fréquence respiratoire, une augmentation du volume courant et une diminution de la compliance, comme en témoignent : l'augmentation de la dépression pleurale inspiratoire et la surpression expiratoire.

= Chez l'homme, l'hyperoxie entraîne une augmentation de la ventilation par minute et une augmentation du volume courant. La capacité vitale diminue, le VEMS n'est pas modifié. La compliance est abaissée :

Chez des sujets exposés à 1 ATA pendant 60 heures, on note une augmentation de 25 % de la ventilation par minute et une diminution de 37 % du volume courant. La capacité vitale est abaissée de 10 % environ (17).

Sous 2 ATA pendant 6 à 11 heures, la capacité vitale est abaissée de 10 % et la compliance de 16 %. Ces modifications régressent à la 25^{me} heure (27). Il ne semble pas que le mécanisme causal soit l'obstruction bronchique, l'oedème ou l'atélectasie. Ces phénomènes n'expliquent pas ces altérations, mais sont de préférence invoquées une modification de l'élasticité pulmonaire et une altération du surfactant, entraînant une baisse de la tension de surface (27).

L'hématocrite est abaissé : à 2 ATA, il chute de 47 à 35 % en 30 minutes (53). De même, une chute précoce de la pression partielle arté-

rielle d'oxygène (PaO_2) est signalée (28).

Pour une pression de 174 mm Hg d'oxygène pur, la chute de la PaO_2 peut atteindre 25 % en 17 heures (51). L'azote semble jouer un rôle important au point de vue fonctionnel : en effet, la dyspnée et les signes radiologiques apparaissent pour 1/3 d'ATA avec 2,5 % d'azote. En 72 heures, la capacité vitale et le volume courant diminuent de façon notable. Ces troubles disparaissent si, avec la même pression d'oxygène, on ajoute de 5 à 20 % d'azote.

Modifications de la diffusion de l'oxyde de carbone (DLCO)

Après 3 heures d'exposition à 1 ATA, la DLCO diminue de 5 % (24). Après 48 heures, la diminution est de 19 %, et de 27 % après 74 heures (17).

Après 6 à 11 heures à 2 ATA, le volume capillaire pulmonaire diminue, et la DLCO est abaissée de 25 %. Ces modifications persistent pendant 25 heures, et les chiffres ne reviennent à la normale qu'après 1 à 3 mois. Le mécanisme invoqué est l'altération de la vascularisation pulmonaire par vasoconstriction et l'épaississement de la paroi alvéolo-capillaire, réalisant un bloc alvéolo-capillaire au moins physiologique (59).

Des études morphométriques récentes, utilisant des techniques de microscopie optique, ont permis de chiffrer les altérations structurales et leur retentissement fonctionnel, en particulier la diminution des échanges gazeux lors de l'hyperoxie (45, 46, 72, 73).

Dès la pression de 1/3 d'ATA, alors que les examens habituels ne montrent que des modifications très discrètes, on observe une baisse du taux de croissance des animaux et une baisse du volume pulmonaire rapporté au poids du corps.

A la pression de 1 ATA, pendant 72 heures, on observe, chez le Rat, l'obstruction de 65 % des alvéoles, du fait de l'exsudat. Les altérations capillaires sont cependant plus significatives : La surface de leur endothélium est réduite de 50 %, et leur volume, diminué de 50 %, ne représente plus que 18 % du volume septal contre 40 % chez le Rat normal.

Les modifications de la barrière "air-sang" sont plus remarquables. Son épaissement a été chiffré :

Pour une valeur moyenne normale de $1,5 \mu$, elle se décompose en :

épithélium	=	$0,67 \mu$
interstitium	=	$0,55 \mu$
endothélium	=	$0,28 \mu$

Dès la 48^{me} heure, son épaisseur mesure $2,1 \mu$. Après 72 heures : $2,9 \mu$. Or, à ce stade, c'est l'endothélium qui présente le plus de lésions, alors que l'épithélium est peu modifié. Cette augmentation se fait surtout aux dépens de l'interstitium qui passe de $0,55$ à $1,9 \mu$, et ceci en raison de l'oedème.

Ces altérations expliquent la chute importante de la capacité d'échanges gazeux de la paroi alvéolo-capillaire.

La baisse de la capacité de diffusion des gaz a été étudiée, chez le Rat, de la même façon : les résultats s'approchent de ceux retrouvés chez l'homme (17, 59).

Après 48 heures d'exposition à 1 ATA d'oxygène, la capacité de diffusion de l'oxyde de carbone (DLCO) n'est plus qu'à 81 % de la normale. Elle tombe à 73 % après 72 heures, et au-delà de 25 % après le troisième jour.

Au stade terminal (sixième jour), la capacité pulmonaire totale de l'animal ne représente plus que

10 % de la normale, du fait de l'obstruction de l'espace aérien par l'exsudat oedémateux. A ce stade, la valeur de la DLCO est à 9 % de la normale.

PHYSIO-PATHOLOGIE

I- MODIFICATIONS PULMONAIRES LIÉES A L'ACTION DIRECTE DE L'OXYGENE.

L'oxygène est toxique de façon directe pour le revêtement alvéolaire et la membrane alvéolo-capillaire (49). La membrane capillaire devient perméable aux éléments non cellulaires du compartiment vasculaire (1). Au niveau du revêtement alvéolaire, les phénomènes de tension de surface sont modifiés (14, 19, 31, 40, 71) : les extraits de poumon d'animaux soumis à l'hyperoxie présentent une tension de surface notablement plus importante que celle des animaux témoins, et cela quelle que soit la pression d'oxygène utilisée. Chez des rats anesthésiés au Pentobarbital, la tension de surface du poumon n'est pas modifiée (41).

Si l'on pratique chez l'animal une respiration séparée : un poumon respirant de l'oxygène à 5 ATA, l'autre un gaz inerte à la même pression, seul le poumon oxygéné présente des altérations. Celles-ci sont les mêmes que si les deux poumons respiraient 5 ATA d'oxygène ; la pression partielle artérielle d'oxygène est cependant la moitié de celle obtenue lorsque les deux poumons sont à 5 ATA (40).

Des modifications de la perméabilité des capillaires ont été montrées au moyen de gammaglobulines et d'albumines marquées, injectées par voie veineuse (1) : chez des cobayes exposés à 1 ATA d'oxygène pur, la radio-activité du poumon est

très augmentée, et l'exsudat alvéolaire devient lui-même radio-actif. L'anesthésie au Pentobarbital retarde l'apparition de la radio-activité pulmonaire. Ceci souligne le rôle joué par les facteurs neurogènes.

II- LE RÔLE DU SYSTÈME NERVEUX.

Système nerveux central

Le système nerveux joue un rôle, non seulement dans la genèse des convulsions dues à l'oxygène, mais aussi dans les mécanismes de la toxicité pulmonaire.

L'anesthésie au Pentobarbital protège le rat contre les effets convulsivants, et retarde l'apparition des altérations pulmonaires par rapport au rat témoin, oxygéné mais non anesthésié (8, 9). La diminution du métabolisme par l'anesthésie ne joue aucun rôle. Celle-ci évite les effets toxiques, même si le métabolisme a été augmenté par la thyroxine (9).

Des lésions pulmonaires comparables à celles de l'oxygène ont été obtenues chez des animaux soumis à des produits convulsivants tels que le METRAZOL ou la PICROTOXINE (10). De même, une anesthésie générale faite avant l'injection de convulsivant prévient les convulsions et évite les altérations pulmonaires.

Ces faits soulignent le rôle important du système nerveux central et montrent qu'il existe une relation directe entre les lésions toxiques du système nerveux et les lésions pulmonaires. L'atteinte pulmonaire n'est donc pas liée uniquement à l'action directe de l'oxygène sur le poumon, mais aussi à un mécanisme neurogène.

Système nerveux végétatif

Tant chez l'homme que chez l'animal, les acci-

dents neurologiques de l'oxygène sont souvent précédés de signes évoquant une stimulation du sympathique : pâleur, mydriase, accélération du pouls. L'adrénaline, la noradrénaline et l'éphédrine favorisent les convulsions et les lésions pulmonaires chez le rat à 1 ATA (5). A l'inverse, les substances sympatholytiques protègent les poumons et augmentent la survie, mais n'empêchent pas la survenue de convulsions (42).

III- RÔLE DES FACTEURS ENDOCRINIENS.

Des rats non hypophysectomisés soumis à une pression d'oxygène de 1 ATA meurent en 3 à 4 jours, alors que des rats hypophysectomisés, exposés dans les mêmes conditions, sont tous survivants au 4^{me} jour, et ne présentent que des lésions très limitées.

En revanche, si l'on injecte de l'ACTH aux animaux hypophysectomisés, les lésions pulmonaires apparaissent dans les mêmes délais que chez les animaux non opérés (7).

De même, la surrénalectomie protège les rats et augmente notablement le temps de survie (29). L'injection de cortisone ou d'extraits totaux de cortico-surrénale, à des doses physiologiques chez l'animal surrénalectomisé, ramène à la normale les délais d'apparition des lésions. Un surdosage hormonal réduit de façon notable le temps de survie. L'injection d'adrénaline seule produit le même effet (30).

L'hypertrophie de l'hypophyse a été observée chez l'animal après exposition à l'oxygène. Au niveau des surrénales, il a été constaté une diminution des lipides et de la teneur en acide ascorbique de la couche externe, et une hypertrophie de la médullaire, témoignant de l'augmentation d'activité.

La thyroïde joue un rôle beaucoup plus discret. Si l'hypothyroïdectomie entraîne, chez l'animal, une

diminution des effets toxiques de l'oxygène, c'est probablement par l'intermédiaire de la baisse du métabolisme général (55).

IV- RÔLE DU GAZ CARBONIQUE.

A basse pression, le gaz carbonique augmente les dégâts pulmonaires de l'oxygène. Le blocage de cette action par les agents sympatholytiques indique qu'il s'agit là d'un mécanisme neurogène plutôt que d'un effet direct sur le tissu pulmonaire.

A haute pression (300 mm Hg), le gaz carbonique a un effet anesthésique, ce qui bloque les mécanismes neurogènes et empêche aussi bien les convulsions que les altérations pulmonaires (8, 64).

Ces observations sont nettes lorsque la pression partielle d'oxygène est supérieure à 1 atmosphère. A des pressions plus basses, le gaz carbonique ne modifie pas les effets toxiques.

V- RÔLE DE LA TEMPÉRATURE.

Chez l'animal, la toxicité de l'oxygène s'accroît avec la température (32). Chez la Souris, le temps léthal 50 est de 100 heures à la température ambiante, de 35 heures à 55°, et de 1 à 2 heures à 64°.

A basse température, les effets de l'oxygène sont retardés et très atténués (57).

VI- LES MODIFICATIONS CARDIO-VASCULAIRES.

La fréquence cardiaque diminue dès le début d'une exposition à l'oxygène. La tension artérielle est peu modifiée. Son élévation annonce la survenue des effets neurologiques. Chez le Chien exposé à une pression d'oxygène de 1 ATA (65), les pressions

enregistrées dans l'oreillette gauche ne sont pas modifiées jusqu'à 3 heures avant la mort. Dans les artères, la pression augmente dans un premier temps, puis chute brutalement après l'apparition de l'oedème pulmonaire. Le débit pulmonaire augmente d'abord, et s'effondre à la période terminale. L'électrocardiogramme n'est pas modifié. Par contre, lorsque la pression dépasse 2 ATA, on observe un allongement de l'espace PR, ainsi qu'un allongement et une augmentation d'amplitude de l'onde T.

Des modifications vasculaires ont été observées :

- Au niveau des artères cérébrales, se produit une vaso-constriction qui entraîne une baisse du flux sanguin cérébral (13).

- Au niveau des vaisseaux pulmonaires, la vaso-constriction accroît la résistance circulatoire (20), surtout au niveau des veines pulmonaires, et entraîne la formation de shunts artérioveineux (49).

- La circulation systémique ne subit pas d'emblée de vaso-constriction.

Cet accroissement de la résistance vasculaire se produit même lorsque les nerfs sont sectionnés (par vagotomie) ou bloqués (par l'atropine). Elle est cependant abolie par l'inhalation d'isopropyl-artérénol en aérosol.

Du point de vue qualitatif, cette vaso-constriction est comparable à celle de l'histamine et de la sérotonine.

Les shunts, la saturation de l'hémoglobine et l'augmentation de la fraction d'oxygène dissoute dans le plasma, d'une part, l'accumulation de gaz carbonique intra-cellulaire, d'autre part, ne jouent qu'un rôle accessoire dans la toxicité de l'oxygène : en effet, les variations du Ph par des solutions tampon (THAM, bicarbonates) ne modifient

pas les manifestations toxiques (49).

VII- LES MODIFICATIONS GAZEUSES DANS LE SANG ET LES TISSUS.

L'étude des pressions d'oxygène et de gaz carbonique tissulaire, par la création d'un pneumopéritoine chez l'animal, ne montre aucune modification significative de ces gaz lors d'une exposition à 1 ATA d'oxygène, alors même qu'apparaissent des dégâts pulmonaires et des modifications des gaz du sang (2). Si la pression d'oxygène inhalé augmente dans un premier temps, la pression de CO₂ tissulaire n'augmente pas. Dans un second temps, après 15 à 20', elle augmente rapidement pour atteindre 200 mm Hg dans les minutes qui précèdent la mort. Tout se passe comme si la saturation de l'hémoglobine empêchait la réduction de l'hémoglobine et le transport du CO₂.

Des mesures faites par des électrodes placées dans le cerveau ont montré, d'abord une faible élévation de la pression tissulaire d'oxygène, puis une augmentation brutale lorsqu'on atteint 2 à 3 ATA. C'est alors que se produisent les crises convulsives (4, 6). Chez le Chat, la pression tissulaire d'oxygène diminue entre les crises ; chez le Rat, elle ne varie pas et reste identique jusqu'à la mort de l'animal (39).

Le rôle de la pression partielle d'oxygène du sang est montré par les expériences de shunt entre la veine cave inférieure et la veine pulmonaire inférieure. Ce shunt réalise une contamination veineuse du sang artériel systémique (75). Les animaux porteurs de shunts exposés à 2,5 ATA présentent des lésions pulmonaires bien moindres que le groupe témoin, exposé dans les mêmes conditions, et sacrifié dans les mêmes délais. Les lésions pulmonaires des animaux opérés ne deviennent comparables à celles des témoins qu'après un délai d'exposition deux à trois fois supérieur.

VIII- LES MODIFICATIONS SANGUINES.

L'oxygène est responsable d'une anémie transitoire, en rapport avec une hémodilution et une baisse de l'érythropoïèse, comme en témoignent la chute du taux des réticulocytes et la baisse des érythroblastes médullaires (32 b). La valeur globulaire est diminuée. Chez le Cobaye, les hématies diminuent de 30 % en 3 heures. Chez la Souris, l'hémoglobininémie par hémolyse apparaît en 2 heures à 1 ATA (53).

Chez l'homme, à des pressions supérieures à 1 atmosphère, apparaît une hémolyse, une élévation de la bilirubinémie indirecte et une réticulocytose secondaire. A 1 ATA, l'hématocrite chute de 47 à 35 % en quelques heures ; cette baisse de l'hématocrite est encore sensible à 1/3 d'ATA (21, 26). Cette anémie serait due à une peroxydation des lipides entraînant la lyse des hématies (44).

IX- MODIFICATIONS DU MÉTABOLISME CELLULAIRE.

L'oxygène touche les enzymes de la glycolyse au niveau de la décarboxylation de l'acide pyruvique et de la formation d'acétyl-coenzyme A. Le blocage de ce système enzymatique entraîne une accumulation tissulaire d'acide lactique, surtout aux fortes pressions d'oxygène (68). L'oxygène touche aussi la décarboxylation de l'acide alpha-céto-glutarique. Dans ces deux cas, le coenzyme est l'acide lipoïque qui est réduit de sa forme disulfure en sa forme dithiol.

Les systèmes enzymatiques les plus altérés sont ceux qui contiennent des groupements SH, comme la succino-déshydrogénase (35). Leur oxydation joue un rôle capital dans l'intoxication par l'oxygène.

L'hyperoxie est aussi responsable d'une aug-

mentation du taux d'ammonium dans le cerveau, par inhibition de la synthèse de la glutamine à partir de l'acide glutamique.

X- LES FACTEURS AGGRAVANTS DE L'INTOXICATION PAR L'OXYGÈNE

Les hormones cortico-surrénaliennes, ainsi que l'adrénaline et ses dérivés aggravent l'intoxication; l'association des deux types d'hormones diminue de façon notable le temps de survie chez les animaux (29).

L'ACTH, donné à des doses supérieures aux taux physiologiques, contribue à aggraver les dégâts de l'oxygène.

Les sympathomimétiques (Noradrénaline, Ephédrine) augmentent les dégâts pulmonaires. Les sympatholytiques préviennent ces dégâts, mais ne modifient pas l'atteinte du système nerveux central (5, 7, 42, 43).

Le gaz carbonique réduit la période de latence préconvulsive chez l'animal et le temps de survie général. Cependant, une pression de gaz carbonique supérieure à 120 mm Hg inhibe les convulsions. Quel que soit le chiffre de pression d'oxygène, une PCO₂ inférieure à 40 mm Hg diminue le temps de latence préconvulsif. Entre 40 et 90 mm Hg, les convulsions sont diminuées ou retardées; au-delà de 120 mm Hg, elles n'apparaissent pas (52).

L'hormone thyroïdienne rend plus précoces les lésions pulmonaires, mais le temps d'apparition n'est pas proportionnel à la dose (9).

L'absence d'azote favoriserait l'apparition précoce des atélectasies pulmonaires chez l'animal soumis à l'oxygène pur à 200 mm Hg (51).

XI- LES FACTEURS DE PROTECTION.

L'hypophysectomie et la surrenalectomie protègent l'animal.

- Les sympatholytiques, les ganglioplégiques préviennent les altérations pulmonaires et réduisent de façon notable la mortalité (43).

- La curarisation réduit les phénomènes convulsifs, mais ne prévient pas les dommages pulmonaires.

- L'anesthésie générale protège contre les dégâts pulmonaires et les convulsions.

- D'autres corps ont une action protectrice, comme la chlorpromazine, la réserpine, l'acide glutamique, la pyridoxine, l'arginine, la procaine, le succinate de sodium (62), le THAM et le bicarbonate de sodium.

- La vitamine E prévient l'anémie hémolytique, diminue les convulsions et la mortalité (44).

L'hypothermie ou l'hibernation permettent expérimentalement un temps de survie très prolongé (57), par baisse du métabolisme général.

Enfin, l'exposition intermittente à l'oxygène, même à 1 ATA, retarde ou annule les effets toxiques (61). Ainsi, des rats exposés d'abord à 500 mm/Hg d'oxygène ont-ils survécu ensuite 11 mois à 1 ATA, alors qu'à cette pression les témoins meurent en 72 à 96 heures (47). Ainsi, l'animal traité de cette façon subit une véritable vaccination qui lui permet de supporter des pressions beaucoup plus élevées.

É T U D E E X P É R I M E N T A L E

M A T É R I E L E T M É T H O D E S *****

Plusieurs groupes de 6 rats, de race WISTAR, ont été mis en caisson normobare, et soumis à des atmosphères d'oxygène pur ou dans des atmosphères d'air enrichi en oxygène pendant des durées variables.

Par ailleurs, d'autres groupes de 6 animaux ont été soumis à une respiration en oxygène pur, puis sacrifiés après une période de récupération variable. Enfin, un groupe d'animaux a été placé en oxygène pur, 10 heures par jour, pour étudier l'effet de la discontinuité.

1)- Un caisson recevait le mélange gazeux préalablement saturé en vapeur d'eau par barbotage. La chaux sodée était utilisée comme absorbant de CO_2 . Pour chaque expérience, la pression à l'intérieur de la cuve a été vérifiée et mesurait entre 770 et 790 mm Hg. De même, la pression d'oxygène et l'absence de CO_2 étaient mesurées à l'I.L. meter.

2)- Après plusieurs essais techniques, 14 séries d'expériences ont pu être réalisées. Chacune a utilisé 6 rats, de la même portée et de sexe indifférent. Dans la plupart des séries, les animaux pesaient de 150 à 200 g chacun. Seules ont fait exception les expériences destinées à vérifier le rôle de l'âge sur la sensibilité à l'oxygène.

a)- Huit expériences, portant chacune sur 6 rats, ont d'abord été faites en oxygène pur :

- Une série d'animaux a été exposée 12 heures.
- Une série, 36 heures.
- Une série, 48 heures.
- Et 5 séries pendant 72 heures.

Une série a utilisé des rats plus vieux (300 g) ; une autre a été faite en variant le mode de fixation.

b)- Deux séries d'expériences ont porté sur des animaux exposés à une pression d'oxygène de 80 % d'atmosphère. Compte tenu de la vapeur d'eau, la pression d'oxygène variait entre 575 et 585 mm Hg. Ces deux expériences ont duré respectivement 4 et 8 jours.

c)- Un groupe d'animaux a été soumis à une atmosphère de 65 % d'oxygène, soit à une pression partielle mesurée de 480 mm Hg.

d)- Deux groupes d'animaux soumis à l'oxygène pur, pendant 72 heures, dans les mêmes conditions que les premiers groupes, ont été sacrifiés respectivement 8 et 15 jours après le retour en atmosphère normale. Le premier lot de 6 rats a été subdivisé en deux groupes : 3 animaux recevaient 3 mg de Delta-cortisone par jour, les 3 autres servant de témoins.

3)- Fixation des poumons :

Elle a été faite dans tous les cas par perfusion endotrachéale in vivo du fixateur. Les animaux sont anesthésiés par injection intra-péritonéale de Penthobarbital à raison de 40 mg par kg. de poids.

Sous anesthésie, une trachéotomie est faite pour la mise en place d'une canule étanche. Un pneumothorax est ensuite créé par incision de la paroi thoracique de chaque côté, puis l'animal est ventilé deux ou trois fois par une seringue de 2 cc d'air.

Ensuite, 5 animaux sur 6 sont fixés en perfusant dans la trachée une solution de Glutaraldéhyde à 2,5 % dans le tampon cacodylate de sodium. Cette perfusion passe jusqu'à ce que les poumons aient repris leur volume initial. L'osmolarité de la perfusion était de 700 à 800 milliosmoles pour la majorité des expériences, et de 550 dans la dernière à l'oxygène pur, le pH étant toujours compris entre 7,2 et 7,4.

Lorsque la perfusion s'arrête, le thorax est ouvert, la trachée liée, et le bloc coeur-poumon immergé pendant 2 à 6 heures dans une solution de Glutaraldéhyde identique à celle de la perfusion.

Dans un deuxième temps, les poumons sont disséqués et coupés en blocs de 1 mm de côté, et placés 1 heure dans le tampon cacodylate à pH 7,2-7,4.

Les fragments sont post-fixés au tétroxyde d'osmium à 1 % pendant 60 minutes à 4° Cent. et à l'obscurité. La déshydratation est faite par des concentrations croissantes d'alcool : 4 bains d'alcool à 70°, et 3 bains de 30 minutes d'alcool à 100°. Ils sont ensuite éclaircis par 2 bains successifs de 20 et 25 minutes dans l'oxyde de propylène.

L'inclusion est faite dans l'EPON 812 polymérisé à l'étuve à 37°, pendant 14 à 18 heures.

Les blocs sont coupés à l'ultra-microtome Reichert. Les coupes réalisées ont entre 600 et 800 Å d'épaisseur, montées sur treillis et colorées 10 minutes à l'acétate d'uranyl, puis 10 minutes au citrate de plomb selon la technique de Reynolds. (A noter qu'il n'est pas fait usage de film de support).

L'examen est pratiqué à l'Elmiscope Philips M 200.

N.B.- En cours de fixation, certains blocs ont été colorés par le rouge de ruthénium en solution à 0,05 % dans le fixateur pendant 2 heures, puis en cours de post-fixation pendant 1 heure.

Immédiatement après la post-fixation, quelques blocs ont également été colorés par l'acétate d'uranyl à 2 %, dans un tampon acétate de sodium à pH 4,2, pendant 2 heures à 4° et à l'obscurité.

Par ailleurs, un rat sur 6, dans chaque série d'expériences, a été fixé d'emblée au tétraoxyde d'osmium à 1 % pendant 12 heures, dans un tampon véronal à pH 7,2. Le reste du traitement étant identique.

Pour chaque lot d'animaux, un rat témoin a été conservé et fixé à la Glutaraldéhyde selon la même méthode.

o o

RESULTATS

A)- L'effet de l'oxygène pur.

L'importance des lésions varie en fonction du temps d'exposition : les lésions les plus importantes sont observées chez le rat au bout de 72 heures d'exposition à l'oxygène pur. C'est pourquoi seront d'abord décrites de façon analytique les lésions observées au 3me jour :

= Les 5 groupes d'animaux exposés pendant 72 heures à l'oxygène à 100 % (c'est-à-dire, dans nos expériences : 720 mm Hg).

A ce stade, les animaux présentent le maximum d'anomalies cliniques : ils sont généralement aveugles, immobiles, et peut-être paralysés. Les expériences ont dû être reprises plusieurs fois, car un grand nombre d'animaux meurent avant la 72me heure,

ou plus souvent lors du passage rapide à l'air libre ou lors de l'anesthésie. Jamais il n'a été essayé de passage progressif dans des fractions décroissantes d'oxygène.

Les animaux souffrent d'autant plus qu'ils sont plus vieux : le taux de mortalité, qui est nul chez le rat de 150 g, est de 40 % chez celui de 300 g.

Les lésions ultra-structurales observées peuvent être regroupées ainsi :

- L'oedème interstitiel est la lésion la plus constante, la plus étendue et la plus diffuse.

Il apparaît essentiellement dans les zones riches en interstitium sous forme de zones claires, à maximum péri-cellulaire, ou distendant les faisceaux de collagène ou de fibres élastiques. Cet oedème est retrouvé par la fixation directe au tétroxyde d'osmium, et cela diminue ainsi toute possibilité d'artéfact.

Cet oedème est à maximum périvasculaire et prédomine nettement autour des vaisseaux d'un certain calibre.

- Il existe par endroits une hypercellularité interstitielle. Il s'agit très fréquemment d'une hyperplasie fibroblastique, plus rarement d'infiltrations hématoleucocytaires.

- Les lésions proprement cellulaires semblent apparaître secondairement et sont plus discrètes : elles atteignent exclusivement les pneumocytes de type I, encore appelés pneumocytes membraneux, et les cellules de l'endothélium vasculaire. Ces cellules sont de morphologie très voisine et leurs lésions sont de même type : décollement du prolongement cytoplasmique, qui dégénère par endroits.

En certains endroits, la lumière alvéolaire est en contact direct avec la membrane basale.

Par contre, sur le versant capillaire, il est remarquable de constater que si l'endothélium peut se décoller parfois sur des zones étendues, il n'y a jamais de thrombose intra-vasculaire.

- Il est remarquable de constater la parfaite conservation des pneumocytes de type II (pneumocytes granuleux ou grandes cellules alvéolaires). Ils ne présentent aucun signe de lésion cellulaire. Les figures myéliniques y sont intactes. Cette conservation laisse supposer que l'activité de la cellule est restée normale durant toute la durée de l'expérience.

- Dans la lumière alvéolaire, il existe par endroits de nombreux macrophages. De nombreuses figures myéliniques sont libres dans la lumière alvéolaire, sans que l'on n'ait jamais pu observer d'aspect d'exotrophie à partir des pneumocytes du type II. Ces figures myéliniques sont par endroits très nombreuses et surtout très intimement mêlées à des aspects tubulaires et à des figures grillagées.

La paroi alvéolaire est doublée sur son versant alvéolaire d'un transsudat d'épaisseur variable. Aux limites du transsudat, on rencontre un mélange de corps grillagés et fibrillaires et de figures myéliniques.

A un plus fort grossissement, on peut voir qu'en fait, les corps tubulaires limitent la zone d'exsudat et la séparent d'une zone véritablement aérique. Par endroits, existe une continuité très nette entre les figures myéliniques et les corps grillagés.

Dans l'ensemble, trois types de lésions ultra-structurales ont donc été retrouvées à la 72^{me} heure :

- l'oedème interstitiel avec hypercellularité ;
- les lésions des pneumocytes de type I et de l'endothélium capillaire ;

-- l'exsudation, la formation de corps grillagés, et la libération de nombreuses figures myéliniques dans la lumière alvéolaire.

Ces lésions sont d'autant plus importantes que le rat est plus vieux. Il n'a pas été constaté de différences liées au sexe, ni à l'administration simultanée de corticoïdes.

= Les animaux sacrifiés après 12 heures d'exposition à l'oxygène pur :

Aucune lésion ultra-structurale n'a été observée. L'aspect est celui du poumon normal.

= Les animaux sacrifiés à la 36me heure :

Il n'a été constaté aucune lésion cellulaire. Les exsudats et les éléments intra-alvéolaires ne dépassent pas le taux habituel. Par contre, l'oedème interstitiel est déjà très marqué et l'on peut dire qu'il s'agit là de la lésion qui apparaît initialement. On peut même observer par endroits une ébauche de décollement de l'endothélium vasculaire, liée à l'oedème, mais dont l'aspect explique peut-être l'absence de thrombose. Les cellules endothéliales restent liées au niveau de leurs pores.

= A la 48me heure :

Toutes les lésions sont déjà rencontrées, bien qu'à un moindre degré. L'oedème interstitiel est important, mais l'hypercellularité est peu marquée dans l'interstitium. Les lésions des cellules endothéliales et des pneumocytes du type I sont déjà rencontrées. Les corps grillagés apparaissent déjà par endroits.

B)- Effet de l'air enrichi en oxygène
à la pression atmosphérique.

- La respiration d'un air contenant 65 % d'oxygène à la pression atmosphérique et saturé en vapeur d'eau (480 mm Hg d'O₂) n'entraîne, au bout de 30 jours, aucune anomalie clinique ni ultra-structurale. Tout au plus, peut-on noter un accroissement relatif des grandes cellules alvéolaires du type II qui ont paru plus nombreuses (non chiffré).

- Les animaux exposés dans les mêmes conditions à un air enrichi à 80 % d'oxygène (580 mm Hg), pendant respectivement 4 et 8 jours, montrent :

. Un oedème interstitiel important, plus notable à la fin du 4^{me} jour qu'au 8^{me} jour. Cet oedème est toujours à maximum périvasculaire.

. Les lésions cellulaires sont minimales, limitées à quelques décollements de l'endothélium vasculaire.

. Les transsudations alvéolaires sont limitées en quantité, mais existent et groupent : le plasma, les figures myéliniques et quelques aspects tubulaires surtout nets au 8^{me} jour.

. Deux éléments sont déjà nettement présents : une hyperclarté du tissu conjonctif et un accroissement considérable du collagène interstitiel surtout visible au 8^{me} jour. Le nombre des grandes cellules alvéolaires est très augmenté. Elles tapissent des zones étendues de la paroi alvéolaire.

C)- Les aspects de récupération.

Pour connaître le devenir des lésions dues à l'oxygène pur, nous avons étudié des lots d'animaux soumis pendant 72 heures à l'oxygène pur (dans les mêmes conditions que précédemment), puis ramenés aux conditions normales avant le sacrifice, pendant une, puis deux semaines.

Cliniquement, les animaux reprennent rapidement

un aspect normal. Trois animaux ont été traités par les corticoïdes et leur aspect tant clinique qu'histologique n'a pas été modifié.

L'étude ultra-structurale a montré :

- une disparition complète des lésions endo-alvéolaires ;

- une restauration cellulaire avec réapparition des caractères habituels des pneumocytes et des cellules endothéliales capillaires.

- Par contre, il persiste un discret oedème interstitiel et, surtout, l'hyperplasie collagène se confirme d'une manière tellement notable que la quantification ne paraît pas nécessaire. Cette hyperplasie collagène est à rapprocher de l'augmentation notable des fibroblastes notée au 3^{me} jour. Il n'est, par contre, noté aucune augmentation des pneumocytes granuleux.

Dans l'ensemble, les deux faits remarquables sont la disparition rapide des lésions observées et l'hyperplasie collagène résiduelle.

D)- Les expériences d'exposition discontinue

à l'oxygène pur ont été pratiquées sur deux lots de 6 animaux. Ils ont été exposés 10 heures sur 24 à l'oxygène pur pendant 12 jours. Au 12^{me} jour, leur état clinique était satisfaisant.

L'étude ultra-structurale a permis d'objectiver un oedème interstitiel modéré sans aucun autre type lésionnel. Sans l'avoir vérifié, il est permis de penser que ce type d'oedème doit régresser sans laisser de séquelles.

E)- Comparaison avec d'autres tissus.

A titre comparatif, il a été prélevé le foie de ces animaux.

A la 72me heure, existe une vacuolisation massive du cytoplasme, et une dégénérescence mitochondriale avec un oedème cellulaire important réduisant les espaces interstitiels.

Il s'agit donc là d'une destruction bien plus massive qu'au niveau pulmonaire.

COMMENTAIRES

L'intoxication oxygénée donne des lésions extrêmement variables selon les espèces. C'est ainsi que les travaux expérimentaux et les intoxications oxygénées humaines ont pu montrer que les lésions histologiques optiques étaient très différentes selon les animaux. L'hypercellularité est en particulier beaucoup plus nette chez les gros animaux, chez l'homme, le singe, le cheval, que chez les petits animaux comme le rat.

De plus, et nos expériences le confirment, les animaux jeunes ont une résistance à l'oxygène beaucoup plus élevée que les vieux. C'est ainsi que les rats jeunes de 150 g survivent presque tous à 3 jours d'exposition à l'atmosphère oxygénée, alors que les animaux de 300 g meurent dans la proportion de 40 à 50 %.

A la 72^{me} heure, les animaux survivants sont aveugles et paralysés. Ces faits sont attribuables à l'effet subaigu de l'oxygène à 1 ATA sur le système nerveux central décrit par de nombreux auteurs (22, 24, 47, 48).

Les lésions ultra-structurales que nous avons retrouvées complètent les rares travaux effectués jusqu'ici. Les lésions déjà décrites concernent des temps d'exposition fixes, en moyenne 72 heures.

Dans l'étude la plus ancienne (18), c'est l'hypercellularité qui est considérée comme la lésion principale, ainsi que l'exsudat alvéolaire riche en

éléments sanguins. Ces faits découlaient surtout des observations de la microscopie optique.

Tout récemment (45, 46), les trois types de lésions que nous avons rencontrées ont été décrits. L'attention se porte surtout sur l'oedème interstitiel, sans toutefois en préciser la date d'apparition, ni connaître la lésion initiale. L'oedème est considéré comme une lésion secondaire à la dissociation des cellules endothéliales, cette dernière lésion permettant un passage massif de liquide et de cellules vers l'interstitium. L'exsudat alvéolaire est de même considéré comme secondaire à la fragmentation de l'épithélium alvéolaire.

D'après nos expériences, la date d'apparition des lésions ultra-structurales, chez le Rat, peut être parfaitement précisée : l'oedème interstitiel nous paraît être la lésion initiale. Il apparaît de façon certaine dès la 36^{me} heure d'exposition à l'oxygène pur à 1 ATA. Ce délai est variable selon les espèces animales. Les cellules endothéliales paraissent encore intactes à ce stade (FIGURE I).

Les lésions proprement cellulaires n'atteignent pas les grandes cellules alvéolaires du type II, qui sont toujours parfaitement conservées. Il n'a pas été remarqué d'augmentation de volume, comme l'indiquent d'autres auteurs (46). Par contre, les lésions des cellules alvéolaires de type I et des cellules endothéliales apparaissent assez précocement et semblent liées à l'oedème interstitiel (FIGURE II). Elles apparaissent environ à la 48^{me} heure, pour être maximum à la 72^{me} heure. Enfin, le transsudat alvéolaire, l'existence d'images tubulées dans la lumière alvéolaire, ainsi que l'abondance de figures myéliniques sont des signes d'apparition secondaire et qui ne sont nets qu'à partir de la 72^{me} heure (FIGURE III).

La fraction d'oxygène toxique à la pression atmosphérique est de l'ordre de 80 % (608 mm Hg). En effet, au cours de nos expériences, des lésions

d'oedème interstitiel particulièrement nettes ont pu être observées chez les animaux exposés à des pressions partielles de l'ordre de 580 mm Hg d'oxygène, alors que ceux exposés à 480 mm Hg, c'est-à-dire à 65 % d'oxygène, en étaient absolument indemnes. Ces lésions ne comprennent pas seulement l'oedème interstitiel, mais également des lésions cellulaires, un exsudat intra-alvéolaire et surtout une augmentation des pneumocytes granuleux. Par ailleurs, à cette pression (580 mm Hg), on observe une hyperplasie du collagène. Ceci est à rapprocher de la fibrose décrite en microscopie optique (50) chez des rats exposés à une pression comparable. Cette fibrose est responsable de l'effet pulmonaire chronique qui se traduit par une baisse notable de la diffusion de l'oxyde de carbone (17, 59).

Cette hyperplasie conjonctive secondaire paraît irréversible chez les rats dont nous avons étudié la possibilité de récupération; après une exposition de 72 heures à l'oxygène à 1 ATA, la récupération ultra-structurale est nette dès la première semaine : les lésions cellulaires, oedémateuses et les éléments intra-alvéolaires disparaissent, mais une fibrose s'installe ici aussi, entraînant un effet pulmonaire chronique déjà décrit, et une baisse de la diffusion des gaz. Autrement dit, si les lésions aiguës essentiellement oedémateuses disparaissent, elles laissent en séquelle une fibrose irréversible. Le problème se pose donc de la précocité d'apparition de cette fibrose, ou encore, après quel temps d'exposition à l'oxygène hyperbare cette fibrose apparaît-elle à la phase de récupération. Ce problème n'est pas résolu.

La mise des animaux en oxygène pur, mais de manière discontinue, 10 heures par jour, montre que les lésions pulmonaires sont minimales et que, dans une certaine mesure peut-être, diminueraient-elles si l'on persiste dans l'expérience. Ces observations tendent à confirmer qu'il est peut-être pos-

sible de "vacciner" les animaux à l'oxygène par une exposition progressive de l'animal à des atmosphères de plus en plus riches en oxygène pendant des durées de plus en plus prolongées (61).

Les figures tubulaires observées dans la lumière alvéolaire doivent retenir particulièrement l'attention. Elles limitent par endroits le transsudat alvéolaire d'une part, et l'espace aérien restant d'autre part (FIGURE III). Par endroits, ces figures tubulaires ou grillagées sont intimement mêlées.

De tels aspects ont déjà été notés (45, 46) et interprétés comme en aspect de surfactant. Si l'on retient la continuité morphologique entre la fibre myélinique et les corps grillagés, le caractère osmiophile des fibres entourant une zone non osmiophile, ainsi que l'aspect cristallin parfaitement régulier, on peut penser qu'il s'agit de surfactant. Les pneumocytes de type II sont parfaitement conservés. Si l'on s'en tient à la théorie classique selon laquelle ce type de cellules sécrète le surfactant, on peut alors penser que celui-ci est conservé qualitativement. Des travaux récents ont d'ailleurs montré qu'il n'y avait pas de différence de tension de surface pulmonaire entre des rats témoins et des rats exposés à 1 ATA d'oxygène (31). L'abondance des corps grillagés laisse supposer que le surfactant est même peut-être ici quantitativement augmenté.

CONCLUSIONS

Si la toxicité de l'oxygène est connue depuis longtemps, ce n'est que depuis l'usage des thérapeutiques hyperbares que sa pathologie est à l'ordre du jour. Contrairement aux modifications neurologiques ou endocriniennes, les lésions pulmonaires sont peu connues. La microscopie électronique permet désormais d'en connaître les stades initiaux.

Notre étude sur des poumons de rats exposés à 1 ATA d'oxygène et examinés après 36, 48 et 72 heures, a permis de préciser les lésions ultra-structurales.

Au niveau de l'endothélium capillaire, les cellules sont détachées de la basale. L'interstitium est distendu par l'oedème. La couche épithéliale de l'alvéole comporte des altérations des pneumocytes du type I. Des pneumocytes du type II sont libres dans la lumière alvéolaire qui contient en outre de nombreux corps grillagés.

La lésion initiale observée est l'oedème interstitiel. Il est présent par endroits dès la 36^{me} heure. Les cellules de l'endothélium vasculaire ne sont modifiées qu'après 48 heures, tandis que l'exsudat alvéolaire et les modifications du revêtement de l'alvéole ne sont notables qu'après la 72^{me} heure.

Pour une pression absolue de 1 atmosphère, la pression partielle d'oxygène minima pour obtenir des lésions pulmonaires est de l'ordre de 80 %

(608 mm de mercure). A cette pression, se retrouvent les mêmes lésions que celles observées à 1 ATA. Pour une pression partielle de 500 mm Hg à 1 atmosphère, les lésions n'apparaissent pas.

Les modifications pulmonaires observées au microscope électronique disparaissent en une semaine après la fin de l'exposition, mais une fibrose secondaire irréversible s'installe.

Enfin, l'exposition discontinue des animaux a montré la discrétion des lésions provoquées par l'oxygène dans ce cas, même à 1 ATA. Pour une exposition de 10 heures par jour, on ne note après 12 jours qu'un discret oedème interstitiel, sans autre signe de toxicité. Ce stade est peut-être susceptible d'une restitutio ad integrum. Il est permis de se demander si une telle méthode ne permettrait pas l'adaptation de l'animal à des pressions plus élevées.

Ces données soulignent la précision obtenue par l'utilisation du microscope électronique en histo-pathologie. Seule, cette méthode permet d'étudier avec suffisamment de précision les modifications les plus discrètes à l'échelon des ultra-structures cellulaires.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

J. ROCHE

Le Doyen de la Faculté
de Médecine,

G. BROUET

Le Président
de la thèse,

G. BROUET

;
LEGENDES DES MICROGRAPHIES

FIGURE I :

- Aspect d'un poumon de Rat soumis à 72 heures d'oxygène pur à 740 mm Hg.
Noter l'importance de l'oedème interstitiel.
Grossissement : 5.600 X

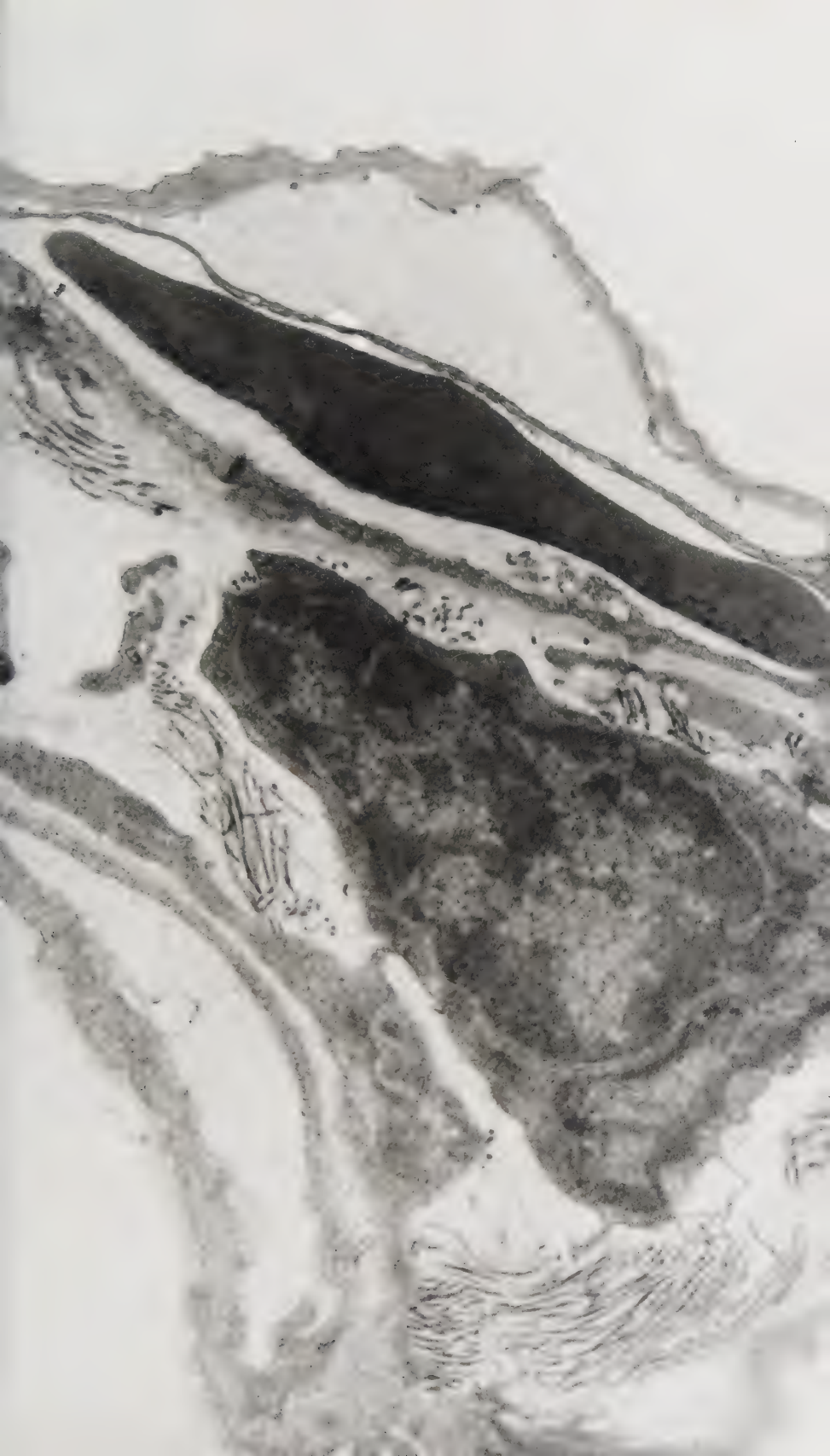
FIGURE II :

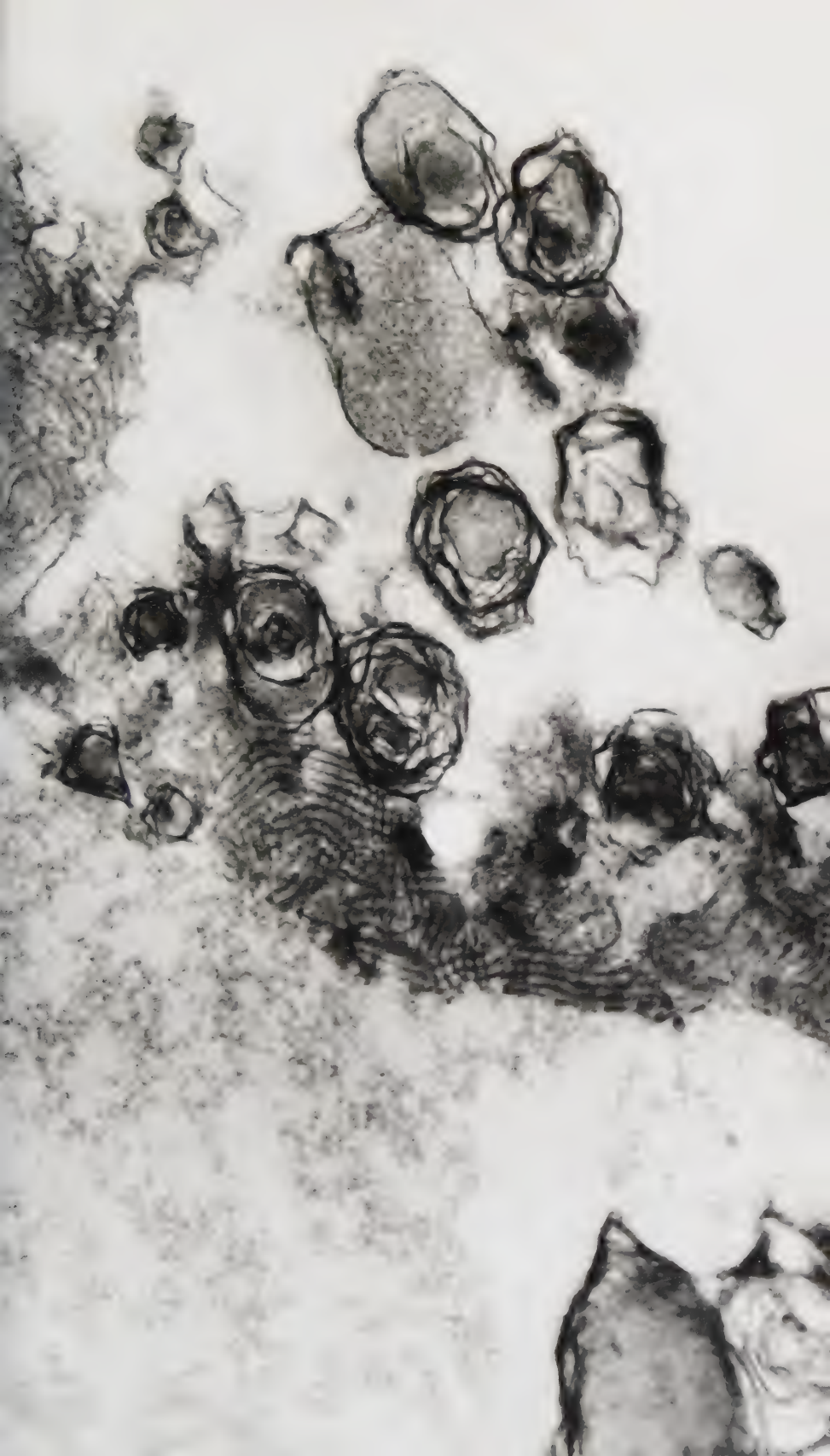
- Décollement étendu de l'endothélium vasculaire.
Grossissement : 17.700 X

FIGURE III :

- Aspect agrandi des zones alvéolaires contenant des produits d'exsudat, et des figures grillagées et myéliniques avec leur continuité.
-







B I B L I O G R A P H I E

- 1- AIKAWA J.K. et BRUNS P.D.- Pulmonary lesions in experimental oxygen poisoning .- Amer. Journ. Dis. Children 1956 : 91, 614-620.
- 2- BAHNSON H.T. et MATTHEWS Ch.M.- Blood and tissue gases of animals exposed to one and seven atmosphere of oxygen or air.- Amer. Journ. Physiol. 1953, 175, 87-92.
- 3- BEAN J.W.- Cerebral O2 in exposures to O2 at atmospheric and higher pressure and influence of CO2.- Amer. Journ. Physiol. 1961, 201, 1192-1198.
- 4- BEAN J.W.- Brain PO2 in exposures to O2 at high pressures (OHP).- Fed. Proc. 1961, 20, 100.
- 5- BEAN J.W., JOHNSON P., SMITH C.W.- Adrenocortical and medullary factors in O2 at high pressure.- Fed. Proc. 1964, 13, 9.
- 6- BEAN J.W., SULLIVAN L.- Brain O2 in exposures to O2 at high pressures (OHP).- Physiologist 1962, 5, 104.
- 7- BEAN J.W. and SMITH Ch.W.- Hypophyseal and adrenocortical factors in pulmonary damage induced by oxygen at atmospheric pressure.- Amer. Journ. Physiol. 1953, 172, 169-174.
- 8- BEAN J.W. and ZEE D.- Influence of anesthesia and CO2 on neurologic system and pulmonary effects

of O₂ at high pressure.- Journ. of Applied Physiol. 21, 1966, 521-525.

9- BEAN J.W. and ZEE D.- Metabolism and the protection by anesthesia against toxicity of O₂ at high pressure.- Journ. Appl. Physiol. 20, 1965, 525-530.

10- BEAN J.W., ZEE D. and THOM B.- Pulmonary changes with convulsions induced by drugs and oxygen at high pressure.- Journ. Appl. Physiol. 21, 1966, 865.

11- BEAN J.W.- Effects of oxygen at increased pressure.- Physiol. Rev. 25, 1945, 1-147.

12- BEHNKE A.R., HERBERT A., SALTZMAN A.- Hyperbaric oxygenation.- New-Engl. Journ. Med. 276, 1967, 1423-1429.

13- BERGOFSKY E.H. et coll.- Tissue oxygen and carbon dioxide tensions during hyperbaric oxygenation.- J.A.M.A., 189, 1964, 841-844.

14- BONDURANT St. and SMITH Ch.- Effects of oxygen intoxication on the surface characteristic of lungs extracts.- The Physiologist 5, 1962, 111.

15- BRENK H.A. and JAMIESON D.- Pulmonary damage due to high pressure oxygen breathing in rats.- Austral. J. Exp. Biol. 40, 1962, 37-50.

16- CALDWELL J.- Effects of high pressures of pure oxygen on tissues.- Nature, 201, 1964, 514-521.

17- CALDWELL P.R., LEE W.L., SCHILDKRAUT F., ARCHIBALD E.R.- Changes in lung volume diffusing capacity and blood gases in men breathing oxygen.- J. Appl. Physiol. 21, 1966, 1477-1483.

18- CEDERGREN B., GYLLENSTEIN L., WERSALL J.- Pulmo-

nary damage caused by oxygen poisoning and electron-microscopic study in mice.- Acta Paediatrica 48, 1959, 477-494.

- 19- COLLIER C.B.- Pulmonary surface activity in O₂ poisoning.- Federation Proceeding 22, 1963, 339.
- 20- CROPP G.J.A.- Effects of high intra-alveolar O₂ tensions on pulmonary circulation in perfused lungs of dogs.- Amer. J. Physiol. 208, 1965, 130-138.
- 21- DINES J.H. et HIATT E.P.- Prolonged exposure of young rats to one oxygen atmosphere at reduced pressure.- Journ. Appl. Physiol. 19, 1964, 17-20.
- 22- DUBOIS A.B.- Oxygen toxicity.- Anesthesiology 23, 1962, 473-477.
- 23- DUBOIS A.B., TALVARIS T., MAMMEN R.E., NOBREGA F.T.- Pulmonary atelectasis in subjects breathing oxygen at sea level or at simulated altitude.- Journ. Appl. Physiol. 21, 1966, 828-836.
- 24- ERNSTING J.- Some effects of oxygen breathing on man.- Proc. Roy. Soc. Med. 53, 1960, 96-98.
- 25- FELIG Ph.- Oxygen toxicity : ultrastructural and metabolic aspect. Aerospace Med. 36, 1965, 658-662.
- 26- FELIG Ph.- Observations on rats exposed to a space cabin atmosphere for two weeks.- Aerospace Med. 36, 1965, 858-863.
- 27- FISCHER A.B., HYDE R.W., RACARDOJN R., CLARK J.M., LAMBERTSEN J.- Effet de l'oxygène à deux atmosphères sur la mécanique pulmonaire de l'homme

normal.- J. of Appl. Physiol. 24, Avril 1968,
p. 529-536.

- 28- FUSON R.L. et coll.- Clinical hyperbaric oxygenation with severe oxygen toxicity.- New-Engl. Journ. Med. 273, 1965, N° 1.
- 29- GERSCHMAN R. et coll.- Role of adrenalectomy and adrenal-cortical hormones in oxygen poisoning.- Am. Journ. of Physiol. 178, 1954, 346-350.
- 30- GERSCHMAN R., GILBERT D.L., NYE S.W., PRICE W.E.- Effects of autonomic drugs and of adrenal glands on oxygen poisoning.- Proc. Soc. Exp. Biol. 88, 1955, 617-621.
- 31- GIAMONA S.T., KERNER D. et BONDURANT S.- Effect of oxygen breathing at atmospheric pressure on pulmonary surfactant.- Journ. Appli. Physiol. 20, 1965, 855-858.
- 32- GOLD A.J., SILVER E.C., HANCE H.E.- Influence of environmental temperature on the toxicity of oxygen. Aerospace Med. 35, 1964, 563-567.
- 32b- GOT Claude - Toxicité de l'oxygène.- Thèse Paris, 1965.
- 33- GRANDPIERRE R. et GROGNOT P.- Sur le mécanisme de production des lésions pulmonaires provoquées par l'inhalation d'oxygène pur.- Journ. de Physiol. 46, 1954, 375.
- 34- GUTSCHE B.B., HARP J.R., STEPHEN C.R.- Physiologic responses of the anesthetized dog to oxygen at five atmospheres absolute.- Anesthesiology, 27, 1966, 615-623.
- 35- HAUGAARD N.- Poisoning of cellular reaction by

oxygen.- Annals New-York Acad. Sci. 117,
1965, 736-744.

36- HEDERER Ch. et ANDRE L.- De l'intoxication par
les hautes pressions d'oxygène.- Bull. Acad.
Méd. 123, 1940, 294-307.

37- HEMINGWAY A. et WILLIAMS W.L.- Pulmonary oedema
in oxygen poisoning.- Proc. Sp. Exp. Biol.
Med. 80, 1952, 331-334.

38- HEPPLESTON A.G. et SIMNETT J.D.- The tissue
reaction to hyperbaric oxygen.- Lancet, 1964,
1, 1135-1137.

39- JAMIESON D. et VAN DEN BRENK H.A.S.- Measurement
of oxygen tension in cerebral tissues of rats
exposed to high pressures of oxygen.- Journ.
Appli. Physiol. 18, 1963, 869-876.

40- JAMIESON D. et VAN DEN BRENK H.A.S.- Pulmonary
damage due to high pressure oxygen breathing
in rats.- Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. 42,
1964, 483-490.

41- JAMIESON D. et CASS N.- CNS and pulmonary damage
in anesthetized rats exposed to hyperbaric
oxygen.- J. Appli. Physiol. 23, 1967, 235-
242.

42- JOHNSON P.C. et BEAN J.W.- Sympathetic nervous
activation as a contributor to the adverse
effects, particularly pulmonary damage and
oedema, induced by O₂ at high pressure.-
Amer. Journ. Physiol. 179, 1954, 179-181.

43- JOHNSON P.C. et BEAN J.W.- Effects of sympathe-
tic blocking agents on the toxic action of O₂
at high pressure.- Amer. Journ. Physiol. 188,
1957, 593-598.

- 44- KANN H.E., MENGEL Ch. E., SMITH W., HORTON B.-
Oxygen toxicity and vitamines E.- Aerospace Med.
35, 1964, 840-841.
- 45- KISTLER G.S., CALDWELL P.R., WEIBEL E.R.- Quanti-
tative electron microscopic studies of murine
lungs damage after exposure to 95 % oxygen at
ambient pressure.- National Academy of Sciences
Washington D.C. 1 66, 169-178.
- 46- KISTLER G.S., CALDWELL P.R., WEIBEL E.R.- Elec-
tron microscopic and morphometric study of rats
lungs exposed to 97 % oxygen at 258 torr.-
Aerospace Medical Research Laboratories (Uni-
versity of Zurich), AMRL TR. 66-103, Déc. 1966.
- 47- KYDD G.H.- Survival of rats exposed to 10 PSIA
oxygen to further exposure at one atmosphere
oxygen.- Aerospace Med. 39, 1968, 739-745.
- 48- KYDD G.H.- Observations on acute and chronic
oxygen poisoning.- Aerospace Med. 35, 1964,
1176-1179.
- 49- C.J. LEE et coll.- Cardiovascular and metabolic
responses to spontaneous and positive pressure
breathing of 100 % oxygen at one atmosphere
pressure.- J. Thorac. Cardiovas. Surg. 53,
1967, 770-780.
- 50- LOUBIERE R. et PFISTER A.- Les lésions aiguës et
chroniques de l'hyperoxie normobare chez le rat.-
Arch. Anat.-Path. 14, 1966, A, 171-175.
- 51- MAC HATTIE L. et RAHN H.- Survival of mice in
absence of inert gas.- Proc. Soc. Exp. Biol.
Med. 104, 1960, 772-775.
- 52- MARSCHALL J.R. et LAMBERTSEN C.J.- Interactions
of increased PO₂ and PCO₂ effects in producing

convulsions and death in mice.- Journ. Applied Physiol. 16, 1961, p. 1-7.

53- MENGEL G.E., KANN H.E., HORTON B.D.- Studies of the hemolytic effect of in vivo hyperoxia.- Clinical Res. 12, 1964, p. 60.

54- MOLLARET P., VIC-DUPONT, POCIDALO J.J., MONSALLIER J.F.- Hyperbarie et oxygène. Problèmes physiologiques et biochimiques à résoudre.- Presse Méd. 73, 1965, 777-782.

55- PENROD K.E.- Nature of pulmonary damage produced by high oxygen pressures.- Journ. Appl. Physiol. 31, 1956, 1-4.

56- POLGAR G. et coll.- Effects of prolonged exposure to 100 % oxygen newborn mice.- Amer. Journ. Med. Sciences, 252, 1966, 580-587.

57- POPOVIC V., GERSCHEMAN R., GILBERT J.L.- Effect of high oxygen pressure on ground squirrels in hypothermia and hibernation.- Amer. Journ. Physiol. 206, 1964, 49-50.

58- PRATT P.H.C.- Pulmonary capillary proliferation induced by oxygen inhalation.- Amer. Journ. Pathol. 34, 1958, 1033-1049.

59- PUY R.J.M., HYDE R.W., FISHER A.B., CLARK J.M., DICKSON J., LAMBERTSEN C.J.- Altérations dans le lit capillaire pulmonaire après exposition précoce à l'oxygène chez l'homme normal.- J. of Applied Physiol. 24, Avril 1968, 537-543.

60- RATLIFF N.B., HACKEL D.C., MIKAT E.- The effect of hyperbaric oxygen on the myocardial lesions of hemorrhagic shock in dogs.- Amer. Journ. of Path. 51, 1968, 341-349.

- 61- RONALD A. et coll.- Risk of mortality in interrupted exposure to 100 % O₂.- Amer. Journ. Physiol. 210, 1966, 1015-1020.
- 62- SANDERS A.P. et coll.- Hyperbaric oxygen toxicity prevention with succinate.- J.A.M.A. 204, 1968, 241-246.
- 63- SCHAFFNER F. et FELIG Ph.- Changes in hepatic structure in rats produced by breathing pure oxygen.- J. Cell. Biol. 27, 1965, 505-517.
- 64- SMITH C.W. et BEAN J.W.- Influence of CO₂ on toxicity of O₂ at atmospheric pressure.- Amer. Journ. Physiol. 183, 1955, 662.
- 65- SMITH C.W., LEMAN Ph., MONKS J.J.- Cardiopulmonary manifestations with high O₂ tensions at atmospheric pressure.- J. Appl. Physiol. 18, 1963, 849-853.
- 66- SONNENSCHN E. R., STEIN S.N., PEROT P.L.- Oxygen tension of the brain during hyperoxie convulsions.- Amer. J. Physiol. 172, 1953, 161-163.
- 67- STADIE W.C., RIGGS B.C., HAUGAARD N.- The effect of high oxygen pressures upon metabolism of brain.- J. Biol. Chem. 160, 1945, 191-208.
- 68- STADIE W.C. et HAUGAARD N.- The effect of high oxygen pressure upon enzymes succinic dehydrogenase and cytochrome oxydase.- J. Biol. Chem. 161, 1946, 153-174.
- 69- TII SALA R.- Endocrine response to hyperoxia and hypoxia in the adult and newborn rats.- Ann. Acad. Sci. Fenn. (Med.) 95, 1962, 1-141.
- 70- TRECIOKAS L.J.- The effect of oxygen poisoning on

the alveolar cell mitochondria as revealed by electron microscopy.- Aerospace Med. 30, 1959, 674-677.

71- WEBB W.R. et coll.- The effects of hyperbaric oxygen tension on pulmonary surfactant in guinea pigs and rats.- J.A.M.A. 195, 1966, 279-280.

72- WEIBEL E.R. et KNIGHT B.W.- A morphometric study on the thickness of the pulmonary air-blood Barrier.- Journ. Cell-Biol. 21, 1964, 367-384.

73- WEIBEL E.R., KISTLER G.S., TONDURY G.- A stereologic electron microscopy studies of "tubular myelin figures" in alveolar fluids of rats lungs.- Zeitschrift für Zellforsch. 69, 418-427, 1966 (texte en français).

74- WEISS H.S., WRIGHT R.A., HIATT E.P.- Reaction of the chick to one atmosphere of oxygen.- Journ. Appl. Physiol. 20, 1965, 1227-1231.

75- WINTER P.M., GUPTA R.K., MICHALSKI A.M., LANPHIER E.M.- Modification de la toxicité de l'oxygène par le mélange expérimental du sang veineux.- J. of Appl. Physiol. 23, 1967, 954-963.
